·综述与专论·

星形胶质细胞外囊泡在卒中后认知障碍中的研究进展

肖雨倩[1]，白艳杰[2*]，王岩[1]，孙可心[1]，万俊[1]，陈淑颖[1]，陈丽敏[1]

1.450000 河南省郑州市，河南中医药大学
2.450000 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院
*通信作者：白艳杰，副主任医师；E-mail：baiyj66@126.com

【摘要】 卒中后认知障碍（PSCI）是卒中患者的常见并发症，以认知功能障碍为特征，直接影响患者生活质量。以往的研究发现，星形胶质细胞在 PSCI 发病机制中发挥重要作用。此外，细胞外囊泡（EVs）已被公认为细胞间通讯中的重要介质，并通过携带和运输各种货物参与各种病理生理过程。星形胶质细胞外囊泡（ADEVs）可能与其他脑细胞进行交流，通过增强突触可塑性、调控神经炎症、调节血管生成和细胞自噬等过程改善 PSCI。本综述阐明了 ADEVs 对 PSCI 发展的多方面影响，为研究 PSCI 的潜在机制提供新的策略，并进一步探讨 ADEVs 作为新型药物和生物标志物在诊断和治疗 PSCI 方面的潜在用途。

【关键词】 卒中；认知障碍；星形胶质细胞外囊泡；突触可塑性；神经炎症

【中图分类号】 R 743 R 741 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0412

Research Progress of Astrocyte-derived Extracellular Vesicles in Post-stroke Cognitive Impairment

XIAO Yuqian[1]，*BAI Yanjie*[2*]，*WANG Yan*[1]，*SUN Kexin*[1]，*WAN Jun*[1]，*CHEN Shuying*[1]，*CHEN Limin*[1]

1. Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou 450046，China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of CM，Zhengzhou 450000，China

**Corresponding author：BAI Yanjie，Associate chief physician；E-mail：baiyj66@126.com*

【Abstract】 Post-stroke cognitive impairment，characterized by cognitive dysfunction，is a common complication of stroke and has a direct impact on the quality of life of ischemic stroke patients. Previous studies have found that astrocytes play an important role in the pathogenesis of PSCI. In addition，extracellular vesicles （EVs） have been recognized as an important medium for intercellular communication and are involved in various pathophysiological processes by carrying and transporting various cargoes. Astrocyte-derived extracellular vesicles （ADEVs） may communicate with other brain cells to improve PSCI by enhancing synaptic plasticity，modulating neuroinflammation，regulating angiogenesis and autophagy. This review clarifies the multiple effects of ADEVs on the development of PSCI，offers new strategies for studying the underlying mechanisms of PSCI，and further explores the potential uses of ADEVs as novel drugs and biomarkers in the diagnosis and treatment of PSCI.

【Key words】 Stroke；Cognition disorders；Astrocyte-derived extracellular vesicles；Synaptic plasticity；Neuroinflammation

卒中后认知障碍（post-stroke cognitive impair-ment，PSCI）是脑卒中主要后遗症，涉及不同的认知领域，但其主要特征是执行功能、处理速度和注意力的明显缺陷。PSCI 的病理损伤，包括细胞凋亡、氧化应激、炎症反应、神经营养因子水平和基因表达的改变等，进一步影响突触可塑性。最近的研究表明，细胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs）在这些致病过程中具有潜在作用。众所周知，星形胶质细胞在中枢神经系统具有核心作用，主要负责维持大脑稳态，通过释放多种介质（如酶、细胞因子和神经营养因子）来影响中枢神经系统中各种细胞的功能[1]。星形胶质细胞外囊泡

基金项目：河南省中医药科学研究专项重点课题（20-21ZY1009）；河南省中医药传承与创新人才工程（仲景工程）中医药学科拔尖人才（CZ0237-08）；河南省科技攻关计划（222102310529）；河南省卫健委国家中医临床研究基地科研专项（2022JDZX005）；河南省中医药拔尖人才培养项目专项课题（2022ZYBJ07）

引用本文：肖雨倩，白艳杰，王岩，等. 星形胶质细胞外囊泡在卒中后认知障碍中的研究进展［J］. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0412.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

XIAO Y Q，BAI Y J，WANG Y，et al. Research progress of astrocyte-derived extracellular vesicles in post-stroke cognitive impairment［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

本文数字出版日期：2023-08-29

（astrocyte-derived extracellular vesicles，ADEVs）是星形胶质细胞完成上述任务的重要途径之一。本综述将阐明 ADEVs 与 PSCI 的联系，并讨论 ADEVs 在 PSCI 方面的治疗潜力。

本文文献检索策略：计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台等数据库，检索时间为建库至 2023 年 5 月，中文检索词包括"脑卒中""认知障碍""星形胶质细胞外囊泡""突触可塑性""神经炎症"，英文检索词包括"stroke""cognitive impairment""astrocyte-derived extracellular vesicles""synaptic plasticity""neuroinflammation"。文献纳入的标准：文献内容涉及 ADEVs 对 PSCI 的影响、ADEVs 的治疗潜力。文献排除的标准：与本文主题无关联的文献、质量较差的文献、无法获取全文的文献等。最终纳入文献 48 篇。

1 ADEVs 生物学

1.1 EVs 的合成

EVs 是双膜封闭的纳米级囊泡，能够将各种活性分子（蛋白质，脂质和核酸）从供体细胞递送到特定靶细胞，由包括星形胶质细胞在内的多种细胞渗出到细胞外空间，从而参与细胞间的通讯。EVs 根据其大小和来源分为三类：外泌体（直径 30~150 nm）、微囊泡（直径为 100~1 000 nm）和凋亡小体（直径为 1 000~5 000 nm）[2]。外泌体是由内体分选复合物（endosomal sorting complex required for transport，ESCRT）产生的多泡体（multivesicular bodies，MVBs）内的腔内囊泡，微囊泡是由细胞膜生长产生的囊泡，凋亡体是由细胞崩溃产生的片段。以上三类在本文中均称为 EVs。EVs 的生物发生有两种主要途径：ESCRT 依赖性和 ESCRT 非依赖性途径。ESCRT 由 21 个复合物组成，可导致内体膜向内出芽，用于货物隔离和分拣；ESCRT 非依赖机制的 EVs 生物发生很多，但研究较少。一种与 ESCRT 无关的途径涉及抗原分化簇 63（cluster of differentiation 63，CD63），这是一种在 EVs 表面高度表达的四次跨膜蛋白[3]。

1.2 ADEVs 的内容物

EVs 曾经被认为是细胞释放的不需要的物质。然而，现在知道 EVs 参与生理和病理情况下细胞间通讯过程，可以调节稳态信号传导或触发靶细胞中的细胞毒性反应[4]。在不同条件下，星形胶质细胞可以被激活并分化为不同的亚型，包括神经毒性或促炎表型和神经保护或抗炎表型，其对疾病有相反的作用[5]。ADEVs 也是如此，其内容物根据环境条件而变化，但通常由蛋白质，脂质和核酸组成。

一方面，星形胶质细胞释放的 EVs 被认为通过支持和保护神经元和突触在预防如阿尔茨海默病（AD）和中枢神经系统损伤方面发挥重要作用[6]。正常条件下培养的星形胶质细胞分泌具有神经保护分子的 EVs，例如热休克蛋白（heat shock protein，HSP）、α-突触核蛋白（α-synuclein，α-Syn）、脂蛋白受体相关蛋白 1（low density lipoprotein receptor-related protein-1，LRP-1）和载脂蛋白 E（apolipoprotein E，Apo E），以及正向调节神经元兴奋性和突触发育的蛋白质，包括钾通道四聚化结构域 12（potassium channel tetramerization domain-containing 12，KCTD-12）、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydro - genase，G6PD）、驱动蛋白家族成员 5B（KIF5B）等，能够抑制应激条件引发的神经元凋亡和衰老[7]。最近的研究发现，ADEVs 分泌的微小 RNA（micro RNAs，miRNA），如 miR-124、miR-9、miR-128 和 miR-137，可以调节不同阶段的成人神经发生。miR-124 作为大脑最丰富的 miRNA，其异位表达可显著降低大脑中动脉阻断（MCAO）大鼠神经元死亡和梗死病灶面积，改善大鼠运动和认知功能[8]。

另一方面，在某些病理条件下释放的 ADEVs 已被证明在传播病理蛋白和促进病理进展方面发挥作用。卒中后脑淀粉样 β 蛋白（Aβ）沉积与 PSCI 之间的因果关系一直存在不确定性和争议，而慢性炎症可能通过增强富含酪蛋白激酶 1（casein kinase 1，CK1）的 ADEVs 的释放间接促进神经元中 Aβ 的产生[9]。

2 ADEVs 与 PSCI 的联系

2.1 ADEVs 与突触

突触可塑性是指在预先存在的突触中突触连接强度和突触传递效率的活动依赖性变化，可分为结构性和功能性。突触可塑性的变化已被证明在 PSCI 的发生和治疗中起重要作用，突触连接强度的增加和突触传递的效率的增加直接上调中枢神经系统内信息的处理和存储效率，从而改善认知功能[10]。

众所周知，神经元在卒中后的亚急性期经受了其转录谱的深刻变化，这使其可塑性能够改变。ADEVs 驱动的细胞间信号传导向神经元发出信号以激活再生机制并对突触可塑性具有保护作用。转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）是一种由星形胶质细胞分泌的突触生成因子，可增加兴奋性突触的形成。ADEVs 通过表面携带的原纤维蛋白-2（fibrillin-2，FBN2）导致神经元中 TGF-β 信号传导的激活，促进树突棘和突触形成[6]。PROIA 等[11]证明原代大鼠 ADEVs 携带成纤维细胞生长因子 2（fibroblast growth factor 2，FGF-2）和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）。FGF-2 是一种含有 146 个氨基酸的单链多肽，红景天苷通过 FGF-2 介导

的环磷酸腺苷（cAMP）/蛋白激酶A（PKA）/CAMP反应元件结合蛋白（CREB）通路来增强缺血性脑卒中后突触可塑性[12]。慢性脑灌注不足（chronic cerebral hypoperfusion，CCH）时，VEGF通过增加神经突、促进神经突延伸以及提高生长相关蛋白-43（growth-associated protein43，GAP-43）和突触素（synaptophysin，SYN）的表达来增强突触前膜功能，从而改善CCH诱导的海马区突触可塑性受损，最终减轻认知功能障碍[13]。

脑卒中后产生大量活性氧（reactive oxygen species，ROS）可以通过各种方式损害突触可塑性。例如，ROS对树突棘、神经元或大脑修复机制的损害，导致突触连接和处理信息的能力丧失，参与PSCI的发生[14]。ADEVs携带的G6PD对于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）的再生十分重要，在防止ROS引起的细胞氧化应激方面起着核心作用，ADEVs可能阻止ROS引起的病理改变[15]。同时，氧化应激的情况下，SYN由星形胶质细胞通过EVs释放，促进神经突生长、神经元存活并改善突触可塑性[16]。然而有学者发现对ADEVs的抑制也能产生有益作用。HIRA等[17]证实，卒中亚急性期对信号素3A（semaphorin3A，Sema3A）的抑制会阻碍星形胶质细胞的活化，并通过增加前列腺素D合酶（prostaglandin D synthase，PGDS）对ADEVs中的miR-30c-2-3p和miR-326-5p进行负调控，以促进卒中大鼠的轴突生长和功能恢复。

在对ADEVs蛋白质组的荟萃分析中，学者们还确定了其余调节轴突生长和引导的蛋白质，例如：β微管蛋白（beta-tubulin gene，TUBB）、肌动蛋白γ1（actin gamma 1，ACTG1）、Ras同源基因家族成员A（Ras homolog gene family member A，RhoA）、网状蛋白家族第四成员（reticulon protein，RTN4）等等[18]。综上所述，ADEVs在维持突触可塑性过程中发挥至关重要的作用，对ADEVs的适当调控可能是改善PSCI的新靶点。

2.2 ADEVs与神经炎症

海马体中神经炎症的激活对于PSCI的发展至关重要。神经炎症优先损害前额叶皮层的高级认知和执行功能，促使神经元死亡并加重功能障碍，与PSCI的病理生理过程密切相关。星形胶质细胞会在脑缺血后数小时内被激活，是炎症反应的关键调节因子[19]。

近年来，ADEVs对成人神经发生的影响受到广泛关注。一方面，其可以通过诱导神经炎症和神经毒性来促进中枢神经系统疾病。IBÁÑEZ等[20]报告说，Toll样受体4（TLR4）介导的ADEVs作为诱导神经炎症的生物过程释放，TLR4敲除降低了小鼠ADEVs中促炎蛋白和miRNA的积累。在脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的应激条件下，大鼠星形胶质细胞被证明会脱落含有miR-34a的EVs，该EVs靶向并减少抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤因子-2（Bcl-2）的翻译，从而使神经元对毒性损伤敏感[21]。生物信息学分析发现，在肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和白介素（IL）-1β刺激下，ADEVs携带miR-125a-5p和miR-16-5p靶向神经营养因子受体酪氨酸激酶3（neuro trophin receptor kinase 3，NTRK3）及其下游效应因子Bcl-2，抑制神经元中的神经营养信号传导，这也可能是对大脑炎症的一种保护性反应[22]。

另一方面，ADEVs可以缓解炎症/细胞凋亡并改善神经可塑性。载脂蛋白D（apolipoprotein D，Apo D）主要在神经系统中表达，并响应氧化应激。人星形胶质细胞系1321N1和小鼠原代星形胶质细胞分泌的含有Apo D的EVs，通过控制ROS积累与衰老或病理状况产生的脂质过氧化物的水平维持细胞存活[23]。进一步研究表明，控制ROS和脂质过氧化物的积累可减轻铁死亡，缓解脑卒中造成的损伤，改善认知障碍[24]。GUITART等[25]发现暴露于缺血和氧化应激条件下的小鼠原代星形胶质细胞释放含有增强朊蛋白（prion protein，PrP）（在氧化应激条件下介导神经保护的细胞表面糖蛋白）水平的EVs，这反过来又阻止缺氧和缺血条件下的神经元死亡。此外，小檗碱可以通过提高卒中后ADEVs分泌的miR-182-5p水平，作用于受损神经元中的Rac相关的蛋白质1（ras-related C3 botulinum toxin substrate 1，Rac1）来减轻神经炎症[26]。

从以上研究可知，炎症反应与成人神经发生的调节有关，在不同情况下，神经炎症可能发挥双重作用。因此，靶向ADEVs以抑制缺血性卒中后的神经炎症可能是改善PSCI的潜在有效策略。

2.3 ADEVs与其他发病机制

PSCI发病机制十分复杂。除上述作用外，ADEVs还可能参与调控PSCI发病过程中的细胞自噬、血管生成等病理生理过程。

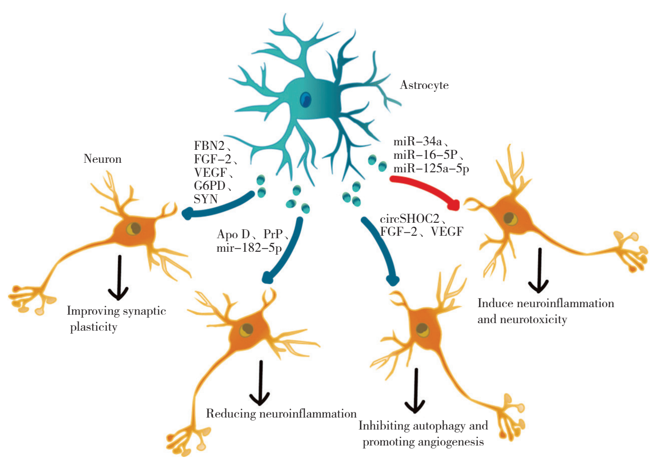
自噬是细胞中高度保守的分解代谢途径，通过溶酶体消化降解有害蛋白质和受损细胞器。重要的是，自噬在神经元损伤和认知能力下降中十分重要[27]。经氧糖剥夺（oxygen-glucose deprivation，OGD）预处理的ADEVs将环状RNA SHOC2（circRNA SHOC2，circSHOC2）转移到神经元，作用于miR-7670-3p/沉默调节蛋白1（Sirtuin 1，SIRT1）轴并通过增强自噬来抑制小鼠神经元凋亡，进而改善神经元损伤[28]。不仅如此，ADEVs还可以抑制自噬、缓解OGD诱导的小鼠神经元凋亡以及下调TNF-α、IL-6和IL-1β的表达，增强神经元对缺血性脑卒中的防御，从而减少大脑梗死体积[29]。

血管生成是从预先存在的血管分支出新微血管的过

程。血管生成在脑卒中恢复中起着至关重要的作用，因为其将血流和代谢营养物质运送到损伤区域，通过增强神经发生和突触连接促进神经组织修复，进而影响 PSCI[30]。ADEVs 分泌的 FGF-2 和 VEGF 不仅与突触可塑性有关，而且在大脑皮层中促血管生成，保护大脑中的神经元结构和功能，进而显著提高了大鼠的空间学习和记忆能力[31]。

以上研究从各方面表明，ADEVs 通过多种途径发挥对大脑的保护作用，可能是 PSCI 治疗的潜在靶点。

ADEVs 治疗 PSCI 的潜在作用见图 1 及表 1。



注：ADEVs= 星形胶质细胞外囊泡，Astrocyte= 星形胶质细胞，Neuron= 神经元。

图 1 ADEVs 治疗 PSCI 的潜在作用

Figure 1 Potential role of ADEVs in the treatment of PSCIs

表 1 ADEVs 治疗中 SCI 的潜在作用

Table 1 Potential role of ADEVs in the treatment of PSCIs

细胞外囊泡来源	货物	潜在作用	参考文献
大鼠原代星形胶质细胞	成纤维细胞生长因子 2 和血管内皮生长因子	促进血管生成、神经发生、突触形成、突触可塑性和神经保护	[11]
小鼠原代星形胶质细胞	突触素	促进神经突生长、神经元存活并改善突触可塑性	[16]
人星形胶质细胞系 1321N1 和小鼠原代星形胶质细胞	载脂蛋白 D	控制 ROS 积累与衰老或病理状况产生的脂质过氧化物的水平维持细胞存活	[23]
小鼠原代星形胶质细胞	朊蛋白	阻止缺氧和缺血条件下的神经元死亡	[25]
小鼠原代星形胶质细胞	微小 RNA-182-5p	作用于受损神经元中的 Rac 相关的蛋白质 1 来减轻神经炎症	[26]
小鼠原代星形胶质细胞	环状 RNA SHOC2	增强自噬并作用于 miR-7670-3p/SIRT1 轴来抑制神经元凋亡并改善神经元损伤	[28]

3 ADEVs 在 PSCI 中的治疗潜力

3.1 ADEVs 与 MDV

线粒体是高度动态的细胞器，可以调节新陈代谢、细胞死亡和能量产生。对于改善 PSCI 来说维持线粒体功能十分必要[32]。线粒体融合、裂变和线粒体自噬的平衡是其质量控制的特征。最近，线粒体衍生囊泡（mitochondria-derived vesicle，MDV）已被确定为线粒体质量控制的新机制，其介导线粒体和其他细胞器之间的货物运输。

有学者将 EVs 与 MDV 的生物发生联系起来，表明 MDV 是作为 EVs 的一个子集分泌的。受损的线粒体，或线粒体 N- 甲酰肽（N-formyl peptides，NFPs）和线粒体 DNA（mt-RNA）的释放可以作为激活先天免疫系统的损伤相关分子模式（damage associated molecular patterns，DAMPs），并加重神经炎症[33]。细胞选择性地靶向 DAMPs 进行溶酶体降解，以防止这种促炎物质释放到 EVs 中，此过程依赖于 MDV。线粒体成分进入到溶酶体还是 EVs 取决于两种不同的 MDV 途径：分类连接蛋白 9（sorting netin 9，SNX9）和视神经萎缩蛋白 1（optic atrophy protein-1，OPA1）参与将线粒体货物装载到 EVs 中[34]；而依赖于 PTEN 诱导激酶 1（PTEN induced putative kinase 1，PINK1）/ 帕金森病蛋白（Parkin）途径的 MDV 被溶酶体降解[35]。有研究表明，ADEVs 确实与 MDV 相关联。例如，可以通过测量 ADEVs 中线粒体成分的消耗来监测小鼠线粒体功能障碍[36]。有趣的发现指出，肺部的病理状况也可通过 ADEVs 影响大脑。PELUSO 等[37]证实，在具有神经表现的新型冠状病毒感染（coronavirus diseases-2019，COVID-19）患者中，神经元来源的 EVs 和 ADEVs 中检测到线粒体蛋白的高度异常表达，COVID-19 的病原体严重急性呼吸综合征冠状病毒 2（SARS-CoV-2）以此诱导神经精神的改变。最近的研究揭示了线粒体 DAMPs 在 EVs 内部高度富集，传播神经炎症，因此导致神经退行性疾病[38]。从暴露于 Aβ 和氧化应激刺激的星形胶质细胞中分离的 EVs 显示线粒体蛋白和 mt-RNA 的存在，对这一发现的可能解释是，ADEVs 输出有害的线粒体成分，导致细胞病变和 AD[39]。据报道，将线粒体 DAMPs 封闭在 EVs 中是一种应对方法，可避免释放参与炎症反应的游离线粒体 DAMPs[34]。综上，将线粒体 DAMP 选择性包装到 ADEVs 中的方式可能减少神经炎症，可能是改善 PSCI 的潜在靶点。除了分泌线粒体 DAMPs 之外，星形胶质细胞还可脱落含有功能性线粒体的 EVs，促进小鼠海马体中神经元存活和增强神经可塑性，有助于认知功能的改善[40-41]。

尽管越来越多的证据表明 MDV 是作为 EVs 的一个亚群分泌的，但其潜在机制仍然未知。需要对 MDV 和 EVs 之间的联系进行更多研究，以充分利用 EVs 的治疗潜力。总之，MDV 作为新确定的线粒体质量控制机制，

通过选择性调节线粒体 DAMPs 包装到 ADEVs 中，将起到预防炎症和确保星形胶质细胞仅转移功能性线粒体的双重作用，这为减轻 PSCI 提供了一个可能的新靶点。

3.2 ADEVs 作为一类新型药物和生物标志物

目前缺血性脑卒中的主要临床治疗方法是药物治疗，如组织纤溶酶原激活剂、依达拉奉、阿司匹林等等。然而，由于血脑屏障（BBB）通透性较低，大多数小分子药物和几乎所有大分子药物无法进入脑实质，阻碍了缺血性脑卒中的治疗进程。

最近，通过直接利用或模仿生物结构开发的仿生药物递送系统（biomimetic drug delivery systems，BDDS）为克服大脑药物递送的障碍提供了有希望的方法[42]。透射电子显微镜证明了星形胶质细胞末端足对 EVs 的释放，之后这些囊泡通过胞转作用穿过内皮细胞，在体外和小鼠体内局灶性脑损伤模型中释放到小血管[43]。因此，能够穿过 BBB 的 ADEVs 被认为是开发外周非侵入性药物载体的良好候选者。miR-92b-3p 是一种致癌的 miRNA，已经确定 miR-92b-3p 的过表达显著降低张力蛋白同源物（phosphat and tensin homolog deleted on chromosome ten，PTEN）水平并激活磷脂酰肌醇 -3- 激酶（PI3K）/ 蛋白激酶 B（AKT）信号通路，这是调节细胞存活和增殖的最重要途径之一。OGD 预处理的星形胶质细胞释放的 EVs 作为携带 miR-92b-3p 到神经元的穿梭物改善了细胞死亡和凋亡，有利于神经元的轴突生长[44]。更有体内研究发现，接受 ADEVs 治疗的脑损伤大鼠在旋转试验中表现出更好的运动协调性，在水迷宫试验中表现出更好的认知功能[45]。因此，推断 ADEVs 通过核酸货物的递送可能改善 PSCI。

ADEVs 对于 BBB 的穿透性同样具有成为 PSCI 生物标志物的可能性。尽管 PSCI 新的诊断和预后方法不断发展，但其早期发现和结果预测往往非常困难。生物标志物有助于诊断 PSCI，有学者对 13 项脑卒中研究中 15 种循环生物标志物进行了分析，发现有 5 种 miRNA（miR-132，let-7i，miR-140-5p，miR-22 和 miR-221-3p）在 PSCI 患者中上调[46]。迄今为止，已在 ADEVs 中鉴定出多种疾病相关分子，包括 β 淀粉样前体蛋白裂解酶 -1（β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1，BACE-1）、γ 分泌酶（γ-secretase）、可溶性 Aβ42、可溶性淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）β 和一些补体蛋白等等，其可能是认知障碍的潜在标志物[47]。此外，ADEVs 通过 BBB 扩散到外周后，可以被靶向星形胶质细胞和 ADEVs 上特异性存在的膜蛋白谷氨酸 - 天冬氨酸转运蛋白（glutamate-aspartate transporter，GLAST）的抗体选择性捕获[48]。这种方法大大简化了从患者血清 / 血浆中分离 ADEVs 以及筛选 ADEVs 中潜在生物标志物的难度和复杂性。因此，ADEVs 可能作为诊断 PSCI 的有希望的生物标志物。

4 结语

如上所述，ADEVs 通过细胞间信号传导改善突触可塑性，分泌炎症介质介导神经炎症发展，以及参与细胞自噬和血管生成等病理生理过程，可能是治疗 PSCI 的潜在靶点。同时，ADEVs 与 MDV 有千丝万缕的联系，可能是线粒体质量控制方面的潜在领域。另一方面，鉴于 ADEVs 具有在血液中保持稳定、穿过 BBB 和靶向脑内特定细胞的巨大优势，因此可通过 ADEVs 将治疗成分递送至中枢神经系统。设计和制造具有有益作用的 ADEVs 可能是一种有前途的策略，并且筛选 ADEVs 内容物作为诊断 PSCI 的生物标志物也将有益于 PSCI 患者康复和预后。

到目前为止，ADEVs 在神经退行性疾病中的作用越来越得到认可，通过调控 ADEVs 与神经元及其他细胞的联系可能影响 PSCI 病理生理进程。然而，由于 ADEVs 的多样性和 PSCI 发病过程的复杂性，仍需进一步探索 ADEVs 在 PSCI 中作用的详细机制。为了提供更安全、更具体和更强大的治疗方案，未来的研究方向可能是改进 EVs 工程技术，调节 ADEVs 含量以携带所需的生物分子。甚至开发先进技术，在完全了解 ADEVs 的组成和作用的基础上，直接用治疗货物人工合成所需的 ADEVs，为新一代 PSCI 治疗学的发展开辟一个新的领域。

参考文献

[1] VERKHRATSKY A，MATTEOLI M，PARPURA V，et al. Astrocytes as secretory cells of the central nervous system：idiosyncrasies of vesicular secretion［J］. EMBO J，2016，35（3）：239-257. DOI：10.15252/embj.201592705.

[2] MATHIEU M，MARTIN-JAULAR L，LAVIEU G，et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication［J］. Nat Cell Biol，2019，21（1）：9-17. DOI：10.1038/s41556-018-0250-9.

[3] VAN NIEL G，CHARRIN S，SIMOES S，et al. The tetraspanin CD63 regulates ESCRT-independent and-dependent endosomal sorting during melanogenesis［J］. Dev Cell，2011，21（4）：708-721. DOI：10.1016/j.devcel.2011.08.019.

[4] D'ANCA M，FENOGLIO C，SERPENTE M，et al. Exosome determinants of physiological aging and age-related neurodegenerative diseases［J］. Front Aging Neurosci，2019，11：232. DOI：10.3389/fnagi.2019.00232.

[5] FAN Y Y，HUO J. A1/A2 astrocytes in central nervous system injuries and diseases：angels or Devils?［J］. Neurochem Int，2021，148：105080. DOI：10.1016/j.neuint.2021.105080.

[6] PATEL M R，WEAVER A M. Astrocyte-derived small extracellular



vesicles promote synapse formation via fibulin-2-mediated TGF-β signaling [J]. Cell Rep, 2021, 34(10): 108829. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108829.

[7] CHUN C, SMITH A S T, KIM H, et al. Astrocyte-derived extracellular vesicles enhance the survival and electrophysiological function of human cortical neurons in vitro [J]. Biomaterials, 2021, 271: 120700. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120700.

[8] DOEPPNER T R, DOEHRING M, BRETSCHNEIDER E, et al. microRNA-124 protects against focal cerebral ischemia via mechanisms involving Usp14-dependent REST degradation [J]. Acta Neuropathol, 2013, 126(2): 251-265. DOI: 10.1007/s00401-013-1142-5.

[9] LI Z G, MONIRUZZAMAN M, DASTGHEYB R M, et al. Astrocytes deliver CK1 to neurons via extracellular vesicles in response to inflammation promoting the translation and amyloidogenic processing of APP [J]. J Extracell Vesicles, 2020, 10(2): e12035. DOI: 10.1002/jev2.12035.

[10] RAVEN F, VAN DER ZEE E A, MEERLO P, et al. The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: implications for memory and cognitive function [J]. Sleep Med Rev, 2018, 39: 3-11. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.05.002.

[11] PROIA P, SCHIERA G, MINEO M, et al. Astrocytes shed extracellular vesicles that contain fibroblast growth factor-2 and vascular endothelial growth factor[J]. Int J Mol Med, 2008, 21(1): 63-67.

[12] LI S S, LU Y C, DING D F, et al. Fibroblast growth factor 2 contributes to the effect of salidroside on dendritic and synaptic plasticity after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Aging, 2020, 12(11): 10951-10968. DOI: 10.18632/aging.103308.

[13] WU Y F, JIN K Y, WANG D P, et al. VEGF loaded nanofiber membranes inhibit chronic cerebral hypoperfusion-induced cognitive dysfunction by promoting HIF-1a/VEGF mediated angiogenesis [J]. Nanomed-Nanotechnol Biol Med, 2023, 48: 102639. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102639.

[14] BELLO-MEDINA P C, RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ E, PRADO-ALCALÁ R A, et al. Ozone pollution, oxidative stress, synaptic plasticity, and neurodegeneration [J]. Neurologia, 2022, 37(4): 277-286. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.10.025.

[15] LONIEWSKA M M, GUPTA A, BHATIA S, et al. DNA damage and synaptic and behavioural disorders in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient mice [J]. Redox Biol, 2020, 28: 101332. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101332.

[16] WANG S W, CESCA F, LOERS G, et al. Synapsin I is an oligomannose-carrying glycoprotein, acts as an oligomannose-binding lectin, and promotes neurite outgrowth and neuronal survival when released via glia-derived exosomes [J]. J Neurosci, 2011, 31(20): 7275-7290. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6476-10.2011.

[17] HIRA K, UENO Y, TANAKA R, et al. Astrocyte-derived exosomes treated with a semaphorin 3A inhibitor enhance stroke recovery via prostaglandin D2 synthase[J]. Stroke, 2018, 49(10): 2483-2494. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021272.

[18] HERAS-ROMERO Y, MORALES-GUADARRAMA A, SANTANA-MARTÍNEZ R, et al. Improved post-stroke spontaneous recovery by astrocytic extracellular vesicles [J]. Mol Ther, 2022, 30(2): 798-815. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.09.023.

[19] LIU L R, LIU J C, BAO J S, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1024. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01024.

[20] IBÁÑEZ F, MONTESINOS J, UREÑA-PERALTA J R, et al. TLR4 participates in the transmission of ethanol-induced neuroinflammation via astrocyte-derived extracellular vesicles [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 136. DOI: 10.1186/s12974-019-1529-x.

[21] MAO S S, SUN Q, XIAO H, et al. Secreted miR-34a in astrocytic shedding vesicles enhanced the vulnerability of dopaminergic neurons to neurotoxins by targeting Bcl-2 [J]. Protein Cell, 2015, 6(7): 529-540. DOI: 10.1007/s13238-015-0168-y.

[22] CHAUDHURI A D, DASTGHEYB R M, YOO S W, et al. TNFα and IL-1β modify the miRNA cargo of astrocyte shed extracellular vesicles to regulate neurotrophic signaling in neurons [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 363. DOI: 10.1038/s41419-018-0369-4.

[23] PASCUA-MAESTRO R, GONZÁLEZ E, LILLO C, et al. Extracellular vesicles secreted by astroglial cells transport apolipoprotein D to neurons and mediate neuronal survival upon oxidative stress [J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 526. DOI: 10.3389/fncel.2018.00526.

[24] KO G, KIM J, JEON Y J, et al. Salvia miltiorrhiza alleviates memory deficit induced by ischemic brain injury in a transient MCAO mouse model by inhibiting ferroptosis [J]. Antioxidants, 2023, 12(4): 785. DOI: 10.3390/antiox12040785.

[25] GUITART K, LOERS G, BUCK F, et al. Improvement of neuronal cell survival by astrocyte-derived exosomes under hypoxic and ischemic conditions depends on prion protein[J]. Glia, 2016, 64(6): 896-910. DOI: 10.1002/glia.22963.

[26] DING W L, GU Q C, LIU M M, et al. Astrocytes-derived exosomes pre-treated by berberine inhibit neuroinflammation after stroke via miR-182-5p/Rac1 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110047. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110047.

[27] ZOU W Y, SONG Y F, LI Y M, et al. Erratum to: the role of autophagy in the correlation between neuron damage and cognitive impairment in rat chronic cerebral hypoperfusion [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(1): 792. DOI: 10.1007/s12035-017-0416-7.

[28] CHEN W H, WANG H, ZHU Z H, et al. Exosome-shuttled circSHOC2 from IPASs regulates neuronal autophagy and ameliorates ischemic brain injury via the miR-7670-3p/SIRT1 axis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22: 657-672. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.09.027.

[29] PEI X X, LI Y C, ZHU L F, et al. Astrocyte-derived exosomes suppress autophagy and ameliorate neuronal damage in experimental ischemic stroke [J]. Exp Cell Res, 2019, 382(2): 111474. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.06.019.

[30] MA Y Z, YANG S L, HE Q Y, et al. The role of immune cells in

post-stroke angiogenesis and neuronal remodeling：the known and the unknown［J］. Front Immunol，2021，12：784098. DOI：10.3389/fimmu.2021.784098.

［31］ZANG Q W，WANG S R，QI Y Q，et al. Running exercise improves spatial learning and memory ability and enhances angiogenesis in the cerebral cortex via endogenous nitric oxide［J］. Behav Brain Res，2023，439：114243. DOI：10.1016/j.bbr.2022.114243.

［32］HOSSEINI L，KARIMIPOUR M，SEYEDAGHAMIRI F，et al. Intranasal administration of mitochondria alleviated cognitive impairments and mitochondrial dysfunction in the photothrombotic model of mPFC stroke in mice［J］. J Stroke Cerebrovasc Dis，2022，31（12）：106801. DOI：10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106801.

［33］LIN M M，LIU N，QIN Z H，et al. Mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns amplify neuroinflammation in neurodegenerative diseases［J］. Acta Pharmacol Sin，2022，43（10）：2439-2447. DOI：10.1038/s41401-022-00879-6.

［34］TODKAR K，CHIKHI L，DESJARDINS V，et al. Selective packaging of mitochondrial proteins into extracellular vesicles prevents the release of mitochondrial DAMPs［J］. Nat Commun，2021，12（1）：1971. DOI：10.1038/s41467-021-21984-w.

［35］MATHEOUD D，SUGIURA A，BELLEMARE-PELLETIER A，et al. Parkinson's disease-related proteins PINK1 and parkin repress mitochondrial antigen presentation［J］. Cell，2016，166（2）：314-327. DOI：10.1016/j.cell.2016.05.039.

［36］HA B G，HEO J Y，JANG Y J，et al. Depletion of mitochondrial components from extracellular vesicles secreted from astrocytes in a mouse model of fragile X syndrome［J］. Int J Mol Sci，2021，22（1）：410. DOI：10.3390/ijms22010410.

［37］PELUSO M J，DEEKS S G，MUSTAPIC M，et al. SARS-CoV-2 and mitochondrial proteins in neural-derived exosomes of COVID-19［J］. Ann Neurol，2022，91（6）：772-781. DOI：10.1002/ana.26350.

［38］DEUS C M，TAVARES H，BEATRIZ M，et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns content in extracellular vesicles promotes early inflammation in neurodegenerative disorders［J］. Cells，2022，11（15）：2364. DOI：10.3390/cells11152364.

［39］KIM K M，MENG Q，PEREZ DE ACHA O，et al. Mitochondrial RNA in Alzheimer's disease circulating extracellular vesicles［J］. Front Cell Dev Biol，2020，8：581882. DOI：10.3389/fcell.2020.581882.

［40］HAYAKAWA K，ESPOSITO E，WANG X H，et al. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke［J］. Nature，2016，535（7613）：551-555. DOI：10.1038/nature18928.

［41］TASHIRO R，OZAKI D，BAUTISTA-GARRIDO J，et al. Young astrocytic mitochondria attenuate the elevated level of CCL11 in the aged mice，contributing to cognitive function improvement［J］. Int J Mol Sci，2023，24（6）：5187. DOI：10.3390/ijms24065187.

［42］LI Y J，WU J Y，LIU J H，et al. From blood to brain：blood cell-based biomimetic drug delivery systems［J］. Drug Deliv，2021，28（1）：1214-1225. DOI：10.1080/10717544.2021.1937384.

［43］DICKENS A M，TOVAR-Y-ROMO L B，YOO S W，et al. Astrocyte-shed extracellular vesicles regulate the peripheral leukocyte response to inflammatory brain lesions［J］. Sci Signal，2017，10（473）：eaai7696. DOI：10.1126/scisignal.aai7696.

［44］XU L L，CAO H，XIE Y，et al. Exosome-shuttled miR-92b-3p from ischemic preconditioned astrocytes protects neurons against oxygen and glucose deprivation［J］. Brain Res，2019，1717：66-73. DOI：10.1016/j.brainres.2019.04.009.

［45］ZHANG W Q，HONG J，ZHANG H W，et al. Astrocyte-derived exosomes protect hippocampal neurons after traumatic brain injury by suppressing mitochondrial oxidative stress and apoptosis［J］. Aging，2021，13（17）：21642-21658. DOI：10.18632/aging.203508.

［46］BURLACU C C，CIOBANU D，BADULESCU A V，et al. Circulating microRNAs and extracellular vesicle-derived microRNAs as predictors of functional recovery in ischemic stroke patients：a systematic review and meta-analysis［J］. Int J Mol Sci，2022，24（1）：251. DOI：10.3390/ijms24010251.

［47］GOETZL E J，MUSTAPIC M，KAPOGIANNIS D，et al. Cargo proteins of plasma astrocyte-derived exosomes in Alzheimer's disease［J］. FASEB J，2016，30（11）：3853-3859. DOI：10.1096/fj.201600756r.

［48］GOETZL E J，SCHWARTZ J B，ABNER E L，et al. High complement levels in astrocyte-derived exosomes of Alzheimer disease［J］. Ann Neurol，2018，83（3）：544-552. DOI：10.1002/ana.25172.

（收稿日期：2023-06-22；修回日期：2023-08-10）
（本文编辑：毛亚敏）